

## ВОССТАНОВЛЕНИЕ МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ И ОЖИРЕНИЕМ

**О.С. Ружи́ло**, канд. мед. наук

*Полесский государственный университет, г. Пинск, Республика Беларусь*

*В статье отражен метод восстановления менструальной функции у пациентов с синдромом поликистозных яичников и ожирением, основанный на комплексе мероприятий по снижению массы тела и приеме орлистата и диdroгестерона.*

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, ожирение, олигоменорея

## THE RECOVERY OF MENSTRUAL FUNCTION IN PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME AND OBESITY

**O.S. Ruzhylo**

*Polesky State University, Pinsk, Republic of Belarus*

*This article is devoted to the recovery of menstrual function in patients with polycystic ovary syndrome and obesity based on the complex of weight loss and administration of orlistat and didrogesteron.*

**Key words:** polycystic ovary syndrome, obesity, oligomenorrhea.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является актуальной проблемой гинекологической эндокринологии. Частота синдрома в популяции достигает 15%, у пациентов с эндокринным бесплодием – 50–60% [1, с. 104; 2, с. 3]. Анаболическое действие андрогенов реализуется посредством развития ожирения абдоминального типа. Ожирение встречается у 40–50% пациентов с СПКЯ. Ожирение обусловлено как метаболическими, так и поведенческими изменениями, в результате которых происходит повышенное отложение жира и, соответственно, увеличение массы тела. Многообразие клинических проявлений СПКЯ затрудняет выбор лечебной тактики для пациентов. Гормональные нарушения при СПКЯ, возникшие в подростковом возрасте, трансформируются в ановуляторное бесплодие в репродуктивном возрасте и ведут к развитию метаболических нарушений и болезней сердечно-сосудистой системы, сахарному диабету 2 типа в период менопаузы, а также повышают риск развития рака эндометрия, яичников, молочной железы.

При наличии большого количества публикаций по проблеме лечения СПКЯ, проблема дифференцированного восстановления менструальной функции освещена недостаточно. У женщин с СПКЯ и ожирением восстановление менструальной и репродуктивной функции возможно лишь на фоне нормализации массы тела. Гормональный дисбаланс у пациентов с СПКЯ и ожирением детерминирован не только нарушением регуляции со стороны гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, но и содержанием жировой ткани в организме [3, с. 6]. Однокомпонентная терапия, направленная на восстановление менструального цикла, в виде комбинированных оральных контрацептивов, стимуляции овуляции кломифена цитратом или хирургического лечения, показывает низкую эффективность, поскольку не ведет к снижению суммарной массы жира в организме [4, с. 92].

**Цель исследования:** оценить эффективность восстановления нарушений менструальной функции у пациентов с СПКЯ и ожирением.

**Методы и организация исследования.** В исследование было включено 73 женщины в возрасте 18–32 лет после получения информированного согласия. Основную группу составили 43 пациента с СПКЯ и ожирением, наблюдавшихся в акушерско-гинекологическом отделении № 1 филиала «Женская консультация» г. Пинска. Группа сравнения состояла из 30 здоровых женщин репродуктивного возраста. В группе сравнения не было выявлено нарушений менструальной функции, гиперандрогении и ожирения.

Диагноз СПКЯ устанавливался в соответствии с критериями «Роттердамского консенсуса по СПКЯ» (2003г.). Для определения индекса массы тела (ИМТ) использовали формулу: ИМТ = вес, кг / рост<sup>2</sup>, м. Определение гормонов в сыворотке крови проводили в раннюю фолликулиновую фазу на 2–5 день менструального цикла методом иммуноферментного анализа с использованием реактивов «Хема–Медика» (Россия) и DRG (Германия) на автоматическом биохимическом анализаторе с приставкой для иммуноферментного анализа ChemWell 2910 Combi (США) в Научно–исследовательской лаборатории лонгитудинальных исследований УО «Полесский государственный университет». Уровень прогестерона в сыворотке крови оценивали на 20–22 день цикла. При аменорее – уровень гормонов крови оценивали после проведения прогестероновой пробы.

Пациентам с СПКЯ и ожирением назначалась комплексная программа по снижению веса, включающая модификацию образа жизни и медикаментозное лечение. Пациентам рекомендовалась умеренно низкокалорийная диета (1350–1850 ккал), содержащая не более 30% калоража в виде жиров. Увеличение повседневной физической активности достигалось выполнением дозированной ходьбы 100–120 шагов в минуту в течение 35–45 минут, 3–5 раз в неделю. Для уменьшения всасывания жиров в желудочно–кишечном тракте использовался орлистат по 60–120 мг 3 раза в сутки во время еды в течение 6 месяцев. Для коррекции второй фазы цикла назначался дидрогестерон по 10 мг внутрь 2 раза в сутки с 14 по 25 день цикла. С целью активизации обмена веществ и витаминной коррекции рациона питания использовались поливитаминные препараты, содержащие жирорастворимые витамины (А, D, Е, К). Пациентам проводилось обследование до начала лечения и спустя 3 и 6 месяцев использования комплексной программы.

Для статистической обработки полученных данных применяли программное обеспечение STATISTICA 6.1 («StatSoftInc.», США). Для статистического анализа использовались методы непараметрической статистики. Результаты исследований представлены в виде медианы параметра, 15 и 85 процентиля для количественных признаков, и в виде процента и абсолютного значения – для качественных признаков. Для определения значимости различий сопоставляемых величин использовали непараметрические статистические методы (критерии  $\chi^2$ , Манна–Уитни, Вилкоксона). Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение.

У 23 (53,4%) пациентов имелся избыток массы тела (ИМТ 25–30 кг/м<sup>2</sup>). Ожирение 1 степени (ИМТ 30–35 кг/м<sup>2</sup>) отмечено у 15 (34,9%), ожирение 2 степени (ИМТ 35–40 кг/м<sup>2</sup>) – у 3 (7,0%), ожирение 3 степени – у 2 (4,7%) женщин. Абдоминальный тип распределения жировой ткани преобладал и был выявлен у 83,7% пациентов. Глютеофemorальный тип распределения жира наблюдался только у 16,3% пациентов. Гирсузное число колебалось от 6 до 22 баллов (Me 11). Пограничное оволосение имели 53,5% женщин в подгруппе 1. У 39,5% пациентов гирсузное число составило более 12 баллов. Через 6 месяцев приема орлистата и дидрогестерона 69,8% пациентов наблюдали уменьшение выраженности гирсутизма. Гирсузное число за время лечения статистически значимо снизилось на 2 балла ( $p < 0,001$ ). Акне и жирная себорея исходно имели место у 65,1% женщин, а через 6 месяцев наблюдались лишь у 25,6% ( $\chi^2=30,7$ ;  $p < 0,001$ ).

Таблица 1 – Данные гормональных показателей в группе пациентов с СПКЯ и ожирением и в контрольной группе

Показатель	Пациенты СПКЯ (n=43)			Контрольная группа (n=30)
	До лечения	Через 3 месяца	Через 6 месяцев	
ЛГ, МЕ/л	8,3 (3,1–11,3)*	8,0 (3,5–10,9) *	7,9 (3,5–10,2)*/#	5,0 (3,8–7,3)
ФСГ, МЕ/л	4,1 (3,0–6,7)*	4,4 (3,5–6,2)*	4,6 (3,34–6,5)	5,5 (3,7–7,0)
ЛГ/ФСГ	1,83 (0,64–2,91)*	1,67 (0,75–2,23)*	1,76 (0,63–2,49)*	0,9 (0,7–1,2)
Эстрадиол,	0,212 (0,165–0,242)	0,197 (0,165–0,247)	0,186 (0,162–0,246)	0,247 (0,178–0,315)
Пролактин,	346 (208–592)	373 (219–582)	362 (178–538)	329 (156–453)
Прогестерон,	7,2 (5,8–8,5)*	8,9 (7,6–33,6)*/**	9,3 (7,3–40,9)*/#	38,8 (33,2–44,1)

Кортизол,	428,8 (271–577)*	416 (312–538)*	404 (284–571)*	305 (151–468)
ДЭАС, мкг/мл	5,6 (3,4–8,1)*	5,1 (3,4–7,2)*/**	4,8 (3,2–6,9)#	4,13 (2,84–5,73)
17–ОНП, нмоль/л	2,0 (1,4–3,0)*	2,0 (1,4–2,8)*	1,9 (1,3–2,8)*/#	1,3 (0,9–1,9)
Т, нмоль/л	2,9 (1,2–4,4)*	2,8 (1,3–4,2) */**	2,4 (1,4–4,1) */#	1,29 (0,53–2,26)
ГСПС, нмоль/л	33,1 (26,4–45,4)*	36,9 (28,4–46,2)*	39,4 (31,7–50,0)*/#	65,5 (47,8–99,1)
ИСА, %	8,3 (4,4–13,2)*	7,5 (3,6–11,1) */**	5,3 (3,8–10,9)*/#	1,8 (1,0–3,6)
Глюкоза, ммоль/л	5,1(4,7–5,4)	5,0 (4,7–5,4)	5,0 (4,7–5,5)	4,8 (4,3–5,1)
ИРИ, мкМЕ/мл	17,6 (11,6–26,6)*	16,5 (10,0–23,3)*/**	14,0 (10,4–21,1)*/#	8,3 (6,5–11,1)
НОМА–IR	4,03 (2,51–5,68)*	3,67 (2,33–4,87)*/**	3,35 (2,17–4,51)*/#	1,84 (1,34–2,25)

Примечания: 1 – \* – статистически значимые различия с контрольной группой ( $p < 0,05$ ) (U-критерий);

2 – \*\* – статистически значимые различия между пациентами с СПКЯ до лечения и после 3 месяцев лечения ( $p < 0,05$ ) (критерий Вилкоксона);

3 – # – статистически значимые различия между пациентами с СПКЯ до лечения и после 6 месяцев лечения ( $p < 0,05$ ) (критерий Вилкоксона).

Содержание гонадотропинов и андрогенов в сыворотке крови пациентов в процессе лечения претерпело существенные изменения (таблица 1). У пациентов с СПКЯ и ожирением за 6 месяцев терапии наблюдали статистически значимые изменения: снижение уровня ЛГ, андрогенов, ИРИ (на 20% от исходного) и индекса инсулинорезистентности НОМА–IR (на 16,8% от исходного). За 6 месяцев терапии наблюдали статистически значимые изменения гормонального профиля: снижение уровня ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ, общего Т, ДЭАС, 17–ОНП, повышение уровня ГСПС (с 33,1 нмоль/л (26,4–45,4) до 39,4 нмоль/л (31,7–50,0)). Таким образом ИСА снизился через 6 месяцев на 36,1% от исходного ( $p < 0,05$ ). Эти данные подтверждают эффективность коррекции гиперандрогении при снижении массы тела у пациентов с СПКЯ (рисунок 1).

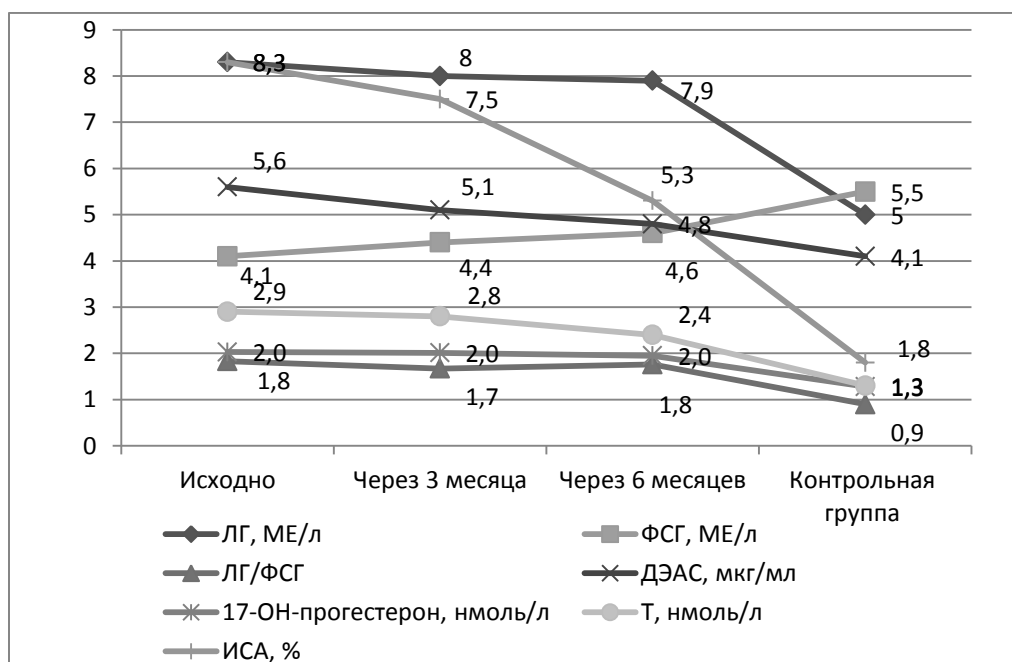


Рисунок 1 – Динамика уровня гормонов у пациентов с СПКЯ и ожирением на фоне лечения

Метаболический синдром согласно критериям International Diabetes Federation (2005) был диагностирован у 41,9% женщин подгруппы 1. Через 12 месяцев лечения орлистатом

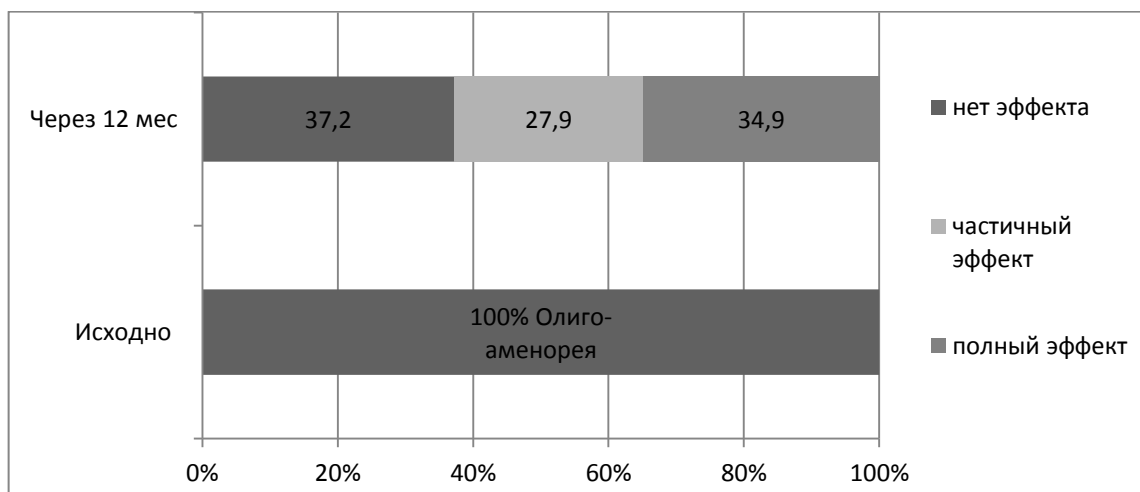
и дидрогестероном в сочетании с модификацией образа жизни метаболический синдром наблюдали у 18,6% из числа пациентов с СПКЯ ( $\chi^2=12,48$ ,  $p<0,001$ ).

В течение всего периода лечения наблюдали высокую комплаентность у пациентов. Все женщины были информированы о возможных побочных эффектах и схеме приема препарата. Среди побочных эффектов при приеме орлистата пациенты отмечали такие явления, как маслянистые выделения из прямой кишки (11,6%), выделение газов с некоторым количеством отделяемого (9,3%), позывы на дефекацию и учащение дефекации (37,2%). Однако данные реакции возникали при погрешности в диете (прием большого количества жирной пищи) и устранялись путем коррекции рациона.

Через 6 месяцев проводимого лечения у пациентов отмечали снижение медианного показателя массы тела на 5,0 кг (3,1–7,0), а медианный показатель ИМТ снизился с 29,3 до 27,6 кг/м<sup>2</sup> ( $p<0,05$ ). Динамика антропометрических показателей характеризовалась статистически значимым уменьшением ОТ, ОБ и ОТ/ОБ ( $p<0,05$ ). Среднее снижение массы тела составило 6,2%. Снижение массы тела до целевого показателя (5% и более от исходной массы тела) достигнуто у 31 женщин (72,1%). В результате динамического наблюдения за женщинами основной группы в течение 12 и 24 месяцев было отмечено, что 29 (67,4%) пациентов сохранили достигнутые в результате лечения показатели массы тела, ИМТ и антропометрии, а у 6 пациентов наблюдалось дальнейшее снижение массы тела.

На фоне приема дидрогестерона во вторую фазу цикла у всех женщин менструации приходили своевременно, а после отмены препарата самостоятельный регулярный цикл наблюдался у 27 (62,8 %) пациентов. В группе пациентов с регулярным циклом ИМТ за период наблюдения снизился на 8,3%. Побочных эффектов при приеме дидрогестерона женщины не отмечали. Пациенты находились под динамическим наблюдением в течение 12 месяцев. Периодов аменореи за время наблюдения не отмечено. Следует отметить, что в течение 12 месяцев наблюдения частота олигоменореи была достоверно ниже исходной (37,2% против 83,7%;  $\chi^2=46,2$ ,  $p<0,001$ ). Характер менструальной функции оценивали при анализе менструального календаря. Для контроля овуляции использовали данные фолликулометрии в течение цикла, определение уровня прогестерона во 2 фазу менструального цикла, данные тестов функциональной диагностики и базальной термометрии.

Эффективность комплекса лечебных мероприятий представлена на рисунке 2.



**Рисунок 2 – Эффективность восстановления менструальной функции у пациентов с СПКЯ и ожирением после лечения**

Для оценки эффективности проводимого лечения в отношении восстановления менструальной функции мы использовали следующие критерии:

- без эффекта – отсутствие регулярных менструальных циклов, периоды аменореи;
- частичный эффект – увеличение числа регулярных менструальных циклов (менее 10 менструаций в год) по сравнению с исходными данными;

– полный эффект – более 10 менструаций в год.

Таким образом, нормализация менструального цикла имела место в 62,8% случаев, причем полный клинический эффект и восстановление овуляторного цикла наблюдался у 34,9 % пациентов, частичный эффект отмечен у 27,9% пациентов с СПКЯ и ожирением. Модификация образа жизни у пациентов с СПКЯ должна включать не только сбалансированное рациональное питание и снижение калоража пищи, но и обязательное применение регулярных физических нагрузок. Эти мероприятия обеспечивают хороший лечебный эффект и могут служить подготовкой для дальнейшего медикаментозного и хирургического лечения, а также применения вспомогательных репродуктивных технологий. Для пациентов с СПКЯ и ожирением нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений является патогенетически обоснованным этапом восстановления менструальной функции.

#### Список литературы:

1. Современные методы лечения бесплодия при СПКЯ / Л. Ф. Можейко [и др.] // Охрана материнства и детства. – 2014. – № 1. – С. 104–106.
2. Teede, H. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan / H. Teede, A. Deeks, L. Moran // BMC Med. – 2010. – Vol. 8. – 41 p. [Publ. Online].
3. Подзолкова, Н. М. Ожирение и репродуктивная функция женщины : учеб. пособие / Н. М. Подзолкова, И. В. Кузнецова, О. Л. Глазкова. – М. : ГОУ ДПО РМАПО, 2006. – 29 с.
4. Семенюк, А. К. Синдром поликистозных яичников (этиология, патогенез, клинические формы, диагностика, лечение медикаментозное и эндоскопическое) : пособие / А. К. Семенюк, Т. С. Дивакова. – Витебск: ВГМУ, 2014. – 127 с.